

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zinbryta 150 mg süstelahus süstlis

Zinbryta 150 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi (*daclizumabum beta*) 1 ml süstelahuses.

Üks pen-süstel sisaldab süstlit 1 ml süstelahusega, milles on 150 mg beetadaklizumabi (*daclizumabum beta*).

Beetadaklizumab on toodetud imetaja rakuliinist (NS0) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Värvitu kuni kergelt kollakas, selge kuni kergelt veiklev vedelik, mille pH on 6.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zinbryta on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgevate *sclerosis multiplex*'i vormide raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus ei ole piisavalt hästi allunud vähemalt kahele haigust modifitseerivale ravile ja kellele mis tahes teine haigust modifitseeriv ravi on vastunäidustatud või muul viisil sobimatu (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama *sclerosis multiplex*'i ravis kogenud arst.

Annustamine

Zinbryta soovitatav annus on 150 mg, mis süstitakse subkutaanselt üks kord kuus.

Patsiente tuleb juhendada, et kui annus jääb manustamata ja sellest ei ole möödunud üle 2 nädala, tuleb vahelejäädud annus süstida viivitamatult ning jätkata ravi algse üks kord kuus annustamiskeemi alusel.

Kui annus jääb manustamata ja sellest on möödunud rohkem kui 2 nädalat, siis tuleb süstimata jäänud annus vahele jätta ning jätkata ravi algse üks kord kuus annustamiskeemi alusel.

Kui annus jäi manustamata, tohib selle kompenseerimiseks manustada korraga vaid ühe annuse.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 55 aasta vanuseid patsiente osales beetadaklizumabiga tehtud kliinilistes uuringutes vähe. Ei ole teada, kas nad reageerivad ravile teisiti kui nooremad patsiendid.

Neerukahjustus

Beetadaklizumabi ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel. Kuna renaalne eritumine ei ole peamine eliminatsioonitee, ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Beetadaklizumabi ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. Zinbryta on vastunäidustatud olemasoleva maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Zinbryta ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Zinbryta on ette nähtud subkutaanseks manustamiseks.

Soovitav on õpetada patsientidele õiget tehnikat subkutaanse süste endale manustamiseks süstli/**pen-süstli** abil. Tavalised kohad subkutaanseks süstimiseks on reis, kõht ja õlavarre tagakülg.

Zinbryta küljes on nõel. Süstlis/**pen-süstlis** on ainult üks annus ja pärast kasutamist tuleb süstel/**pen-süstel** ära visata.

Ettevaatusabinõud ravimpreparaadi käsitsemisel ja manustamisel

Külmkapist välja võetud Zinbryta jäetakse enne süstimist seisma, et see soojeneks toatemperatuurini (20°C...30°C) (ligikaudu 30 minutit). Zinbryta soojendamiseks ei tohi kasutada väliseid soojusallikaid, näiteks kuuma vett.

Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada:

- kui süstel/**pen-süstel** on möranenud või katki
- kui lahus on hägune või näete selles osakesi hõljumas
- kui lahus on muud värvi, mitte värvitu kuni kergelt kollakas
- kui **pen-süstel** on maha kukkunud või nähtavalt rikutud.

4.3 Vastunäidustused

Zinbryta on vastunäidustatud patsientidele, kellel on anamneesis raske ülitundlikkus (nt anafülaksia või anafülaktoidne reaktsioon) daklizumabi mis tahes vormide või lõigus 6.1 loetletud Zinbryta mis tahes abiainete suhtes.

Olemasolev maksahaigus või maksakahjustus (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

Maksakahjustuse riski tõttu on Zinbryta kasutamisel piirangud (vt lõik 4.1).

Zinbryta'ga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid maksakahjustusi, sh transaminaaside aktiivsuse tõusu seerumis ja surmaga lõppenud autoimmuunse hepatiidi ja fulminantse maksapuudulikkuse juhtusid (vt lõik 4.8). Juhtusid on esinenud varakult pärast ravi algust, korduvaid ravikuure saanud patsientidel ja ka mitu kuud pärast ravi lõppu.

Enne ravi alustamist Zinbryta'ga tuleb määrata transaminaaside (ALAT ja ASAT) ja üldbilirubiini tasemed seerumis ning patsiente sõeltestida B- ja C-hepatiidi (HBV ja HCV) suhtes. Ravi ei ole

soovitatakse alustada patsientidel, kelle ALAT või ASAT on enne ravi ≥ 2 korda üle normi ülempiiri ning on vastunäidustatud olemasoleva maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3). Positiivse HBV või HCV analüüsitulemusega patsientide puhul on soovitatav konsulteerida HBV ja HCV ravi osas kompetentse arstiga. Ravi ei ole soovitatav alustada patsientidel, kellel on lisaks *sclerosis multiplex*'ile esinenud mõni muu autoimmuunhaigus.

Ravi ajal (võimalikult vahetult enne igakordset ravimi manustamist) ja kuni 6 kuu jooksul pärast viimase Zinbryta annuse manustamist (vähemalt üks kord kuus, kliinilise näidustuse korral sagedamini) tuleb jälgida patsiendi transaminaaside ja üldbilirubiini tasemeid seerumis. Patsientidel, kelle ALAT või ASAT tõuseb > 3 korda üle normi ülempiiri (ULN), on soovitatav ravi katkestada, sõltumata bilirubiini tasemest.

Patsiente tuleb teavitada maksakahjustuse riskist ja perioodilise jälgimise vajadusest ning hoiatada maksahäirele viitavate nähtude ja sümptomite eest. Kui patsiendil kujunevad maksafunktsiooni häirele viitavad kliinilised nähud või sümptomid (nt selge põhjusega iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus või ikterus ja/või tumedat värvi uriin), siis on soovitatav kohe määrata transaminaaside tase seerumis, vajadusel katkestada ravi Zinbryta'ga ja suunata patsient kohe maksahaiguste ravile spetsialiseerunud arsti juurde.

Patsientidel, kellel ei saavutata piisavat ravivastust või kes ei pea kinni plaanipärase maksafunktsiooni jälgimise nõudest, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Teiste teadaolevalt maksatoksilise potentsiaaliga ravimite, sh käsimüügiravimite ja taimsete toidulisandite samaaegsel manustamisel Zinbryta'ga tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Vt allpool lõik „Teabematerjalid“, kus on täpsemalt kirjeldatud selle ravimi kasutamisel soovitatavat arstidele mõeldud hepaatilise riskijuhtimise juhendit ja patsiendikaarti.

Teabematerjalid

Kõik arstid, kes soovivad Zinbryta't välja kirjutada, peavad olema tutvunud arstidele mõeldud hepaatilise riskijuhtimise juhendiga, mis kehtib selle ravimi puhul.

Arst peab patsientidega vestlema maksakahjustuse ohust ja andma neile patsiendikaardi.

Kaart teavitab patsiente tõsise maksakahjustuse riskist ja selle võimalikest sümptomitest, et nad oleksid teadlikud olukordadest, millal tuleb õigeaegselt tervishoiutöötaja poole pöörduda. Lisaks selgitatakse kaardil vajadust maksafunktsiooni jälgimiseks ja seda, kui oluline on teha vereanalüüse iga kuu.

Nahareaktsioonid

Zinbryta kasutamisel on esinenud nahareaktsioone, millest mõned olid tõsised (nt eksfoliatiivne lööve või dermatiit, toksiline nahalööve). Nahareaktsioonid kadusid üldiselt standardravi tulemusel, sh ravi lokaalsete või süsteemsete steroididega. Kui patsiendil tekib difuusne või väga põletikuline lööve, on võimalik, et patsient tuleb suunata dermatoloogi vastuvõtule ja Zinbryta-ravi tuleb katkestada (vt lõik 4.8).

Depressioon

Zinbryta't tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on praegu või on varem esinenud depressioon. Zinbryta-ravi saavatele patsientidele tuleb soovitada, et nad teataksid ravimit väljakirjutavale arstile otsekohe, kui neil tekib mis tahes sümptomeid, mis viitavad depressiooni tekkele või süvenemisele ja/või suitsiidimõttele. Kui patsiendil kujuneb raske depressioon ja/või suitsiidimõtted, tuleb kaaluda Zinbryta-ravi katkestamist (vt lõik 4.8).

Infektsioonid

Zinbryta kasutamisel on teatatud infektsioonidest, mis mõnel juhul olid tõsised (nt kopsupõletik ja bronhiit). Tõsise infektsiooni tekkimisel võib olla vajalik katkestada Zinbryta-ravi kuni infektsiooni taandumiseni.

Zinbryta'ga ravitud patsientidel on teatatud tuberkuloosi infektsioonidest. Patsientidel, kellel on olnud tuberkuloos või kes on elanud haiguse endemilistel levikualadel, tuleb enne ravi alustamist teostada aktiivse tuberkuloosi skriininguuringud ning patsiente tuleb jälgida ka ravi ajal.

Raske ägeda infektsiooniga patsientide puhul tuleb kaaluda Zinbryta-ravi alustamise edasilükkamist (vt lõik 4.8).

Zinbryta't ei ole uuritud immuunpuudulikkuse sündroomiga patsientidel.

Autoimmuunne hemolüütiline aneemia

Zinbryta'ga ravitud patsientidel on teatatud autoimmuunsest hemolüütilisest aneemiast, mis kadus tavaraviga ja Zinbryta võtmise katkestamisel.

Kui patsiendil tekivad autoimmuunse hemolüütilise aneemia nähud või sümptomid (nt kahvatus, väsimus, tumedat värvi uriin, ikterus, õhupuudus), siis kaaluge spetsialisti poole suunamist ja Zinbryta võtmise katkestamist (vt lõik 4.8).

Seedetrakti häired

Zinbryta kasutamisel on teatatud koliidist. Koliit paranes Zinbryta-ravi katkestamisel ja standardravi rakendamisel. Patsiendid, kellel tekivad koliidi sümptomid (nt kõhuvalu, palavik, kauakestev kõhulahtisus), on soovitatav suunata spetsialisti konsultatsioonile (vt lõik 4.8).

Lümfopeenia

Zinbryta kliiniliste uuringute ajal täheldati, et lümfopeenia oli enamasti kerge kuni mõõdukas ($\geq 500/\text{mm}^3$). Zinbryta kliinilistes uuringutes ei täheldatud püsivat rasket lümfopeeniat ($< 500/\text{mm}^3$). Siiski on ettevaatusabinõuna soovitatav iga 3 kuu tagant teha täisvereanalüüs.

Zinbryta raviga seotud riski progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia tekkeks ei ole kindlaks tehtud.

Abiainega seotud kaalutlused

Ravim sisaldab 0,14 mmol naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“ ja seda võivad kasutada madala naatriumisaldusega dieedil olevad patsiendid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zinbryta metabolism ei toimu eeldatavasti maksaensüümide vahendusel ega renaalse eliminatsiooni kaudu. Zinbryta kasutamise kohta koos *sclerosis multiplex*'i sümptomaatilise raviga on olemas piiratud andmed.

Maksakahjustus

Zinbryta kasutamisel koos teiste maksatoksiliste ravimitega on esinenud maksakahjustuse juhte, kuid nende teiste ravimite roll selles on ebaselge. Teiste teadaolevalt maksatoksilise potentsiaaliga ravimite, sh käsimüügiravimite ja taimsete toidulisandite manustamisel samaaegselt Zinbryta'ga on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4).

Immuniseerimised

Viiruste elusvaktsiinidega immuniseerimise ohutust Zinbryta-ravi ajal ei ole uuritud. Ravi ajal ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ei ole soovitatav vaktsineerida elusvaktsiinidega.

Ühes kliinilises uuringus kujunes pikaajalist Zinbryta-ravi saavatel patsientidel (n=90) inaktiveeritud trivalentsele hooajalisele gripivaktsiinile sobiv immuunvastus. Hooajalise gripivaktsiini immuunvastuse ulatus ja serokonversiooni ja seroprotektsiooniga patsientide osakaal olid kooskõlas tervetel vabatahtlikel esinevaga. Zinbryta-ravi saavatele patsientidele võib manustada inaktiveeritud vaktsiine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zinbryta kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Zinbryta't tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul kui võimalik kasu õigustab potentsiaalset ohtu lootele.

Imetamine

Imetavatele makaakidelt saadud toksikoloogilised andmed näitavad, et beetaadklizumab eritub rinnapiima (täpsemalt vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas Zinbryta eritub inimese rinnapiima. Kuigi inimese IgG eritub rinnapiima, näitavad avaldatud andmed, et rinnapiimas olevad antikehad ei jõua vastsündinu või imiku vereringesse märkimisväärtes kogustes. Ohtu vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Kui naine soovib Zinbryta-ravi ajal last rinnaga toita, tuleb kaaluda imetamise kasulikkust lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Loomkatsetes viljakuse näitajaid hinnates ei tuvastatud mõju isas- ja emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3). Puuduvad andmed Zinbryta toime kohta inimese viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zinbryta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Platseebokontrolliga uuringus (uuring SELECT) said 417 patsienti Zinbryta't (150 mg, n=208; 300 mg, n=209; iga 4 nädala järel) kuni 1 aasta jooksul. Aktiivse kontrolliga uuringus (uuring DECIDE) said 919 patsienti Zinbryta't (150 mg, iga 4 nädala järel) ja 922 patsienti said beeta-1a-interferooni intramuskulaarse süstena (30 mikrogrammi üks kord nädalas) minimaalselt 2 aasta ja maksimaalselt 3 aasta jooksul.

Zinbryta-ravi saavate patsientide ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeteks, millest teatati kõige sagedamini, olid maksareaktsioonid, sh transaminaaside aktiivsuse tõus seerumis (5%) ja nahareaktsioonid (4%) (vt lõik 4.4).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed Zinbryta kasutamisel olid lööve,alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus, depressioon, nasofarüingiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, gripp, orofarüingealne valu ja lümfadenopaatia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside alusel MedDRA eelisterminina vastavalt esinemissagedusele. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgmiste kategooriate alusel:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tabel 1. Zinbryta (150 mg) kasutamisel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon†	Väga sage
	Ninaneelupõletik†	Väga sage
	Kopsupõletik	Sage
	Hingamisteede infektsioon	Sage
	Bronhiit	Sage
	Viirusinfektsioon	Sage
	Gripp†	Sage
	Larüngiit	Sage
	Tonsilliit†	Sage
	Farüngiit	Sage
	Follikuliit	Sage
	Riniit*	Sage
	Vere ja lümfisüsteemi häired	Lümfadenopaatia†
Lümfadeniit		Sage
Aneemia*		Sage
Autoimmuunne hemolüütiline aneemia		Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Sarkoidoos	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Depressioon*	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Orofarüngaalne valu†	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Sage
	Koliit	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Dermatiit	Sage
	Allergiline dermatiit	Sage
	Ekseem†	Sage
	Psoriaas	Sage
	Seborröadermatiit†	Sage
	Nahaketendus	Sage
	Lööve*†	Sage
	Makulopapulaarne lööve	Sage
	Akne†	Sage
	Erüteem	Sage
	Kihelus	Sage
	Kuiv nahk	Sage
	Eksfoliatiivne lööve	Aeg-ajalt
	Toksiline nahalööve	Aeg-ajalt
Nummulaarne ekseem	Aeg-ajalt	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürektsia*	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse tõus	Väga sage
	Autoimmuunne hepatiit	Aeg-ajalt
	Fulminantne hepatiit	Teadmata
Uuringud	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis	Väga sage
	Lümfotsüütide arvu vähenemine	Sage

*Täheldatud $\geq 2\%$ suurema esinemissagedusega kui platseebo puhul

†Täheldatud $\geq 2\%$ suurema esinemissagedusega kui (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooni kasutamisel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksakahjustus

Zinbryta'ga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid maksakahjustusi, sh surmaga lõppenud autoimmuunse hepatiidi ja fulminantse maksapuudulikkuse juhud. Kliinilistes uuringutes täheldati tõsiseid reaktsioone (sh autoimmuunne hepatiit, hepatiit ja ikterus) 1,7% patsientidest.

Kliinilistes uuringutes esines seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusu igal ajal kogu ravi kestel ja kuni 6 kuud pärast viimase Zinbryta annuse saamist. Enamikul neist patsientidest oli transaminaaside aktiivsuse tõus kerge, kuni $\leq 3 \times$ ULN, ja see taandus spontaanselt. Kliinilistes uuringutes esines Zinbryta-ravi saanud patsientidel ALAT või ASAT aktiivsuse tõusu sagedamini kui platseebo või (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooni kasutamisel. Ravi katkestamist seoses maksahaiguse ravimi kasutamisega esines Zinbryta-ravi saavatel patsientidel 5% ja (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooniga ravi saavatel patsientidel 4% esinemissagedusega.

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes täheldatud ALAT või ASAT aktiivsuse maksimaalsete tõusude kumulatiivsed esinemissagedused (laboriandmete põhjal)

	Daklizumab 150 mg (N=1943)	Beeta-1a- interferoon (N=922)	Platseebo (N=204)
Summaarne ekspositsioon (patsiendiaastates)	7011	1884	210
$\geq 3 \times$ ULN	13,6%	8,5%	3,4%
$> 5 \times$ ULN	9,0%	3,4%	0,5%
$> 10 \times$ ULN	4,3%	1,3%	0,0%
$> 20 \times$ ULN	1,4%	0,4%	0,0%
ALAT või ASAT $> 3 \times$ ULN ja üldbilirubiin $> 2 \times$ ULN	0,77%	0,1%	0,5%

Nahareaktsioonid

Kliinilistes uuringutes suurendas Zinbryta platseebo ja (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooniga võrreldes nahareaktsioonide [18% versus 13% (platseebo); 37% versus 19% ((intramuskulaarne) beeta-1a-interferoon)] ja tõsiste nahareaktsioonide [$< 1\%$ versus 0% (platseebo); 2% versus $< 1\%$ ((intramuskulaarne) beeta-1a-interferoon)] esinemissagedust.

Kõige sagedasemad nahareaktsioonid olid lööve, dermatiit ja ekseem. Enamikul patsientidest esinesid kerge või mõõduka raskusastme nahareaktsioonid. Nahareaktsioonide tõttu ravi katkestamise sagedus oli Zinbryta-ravi saanud patsientide puhul 4%.

Depressioon

Kliinilistes uuringutes suurendas Zinbryta depressiooni esinemissagedust [5% vs. 1% (platseebo); 8% vs. 6% ((intramuskulaarne) beeta-1a-interferoon)]; tõsiste depressiooniepisoodide esinemissagedus oli Zinbryta kasutamisel $< 1\%$.

Infektsioonid

Kliinilistes uuringutes suurendas Zinbryta platseebo ja (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooniga võrreldes infektsioonide [50% vs. 44% (platseebo) ja 65% vs. 57% ((intramuskulaarne) beeta-1a-interferoon)] ja tõsiste infektsioonide [3% vs. 0% (platseebo); 4% vs. 2% ((intramuskulaarne) beeta-1a-interferoon)] esinemissagedust. Kõige levinumat tüüpi infektsioonid olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja viirusinfektsioonid. Kestuse mediaan oli ravirühmades sarnane. Infektsioonide ja tõsiste infektsioonide osakaal ei suurenenud aja jooksul. Enamik infektsioonidega patsiente jätkas ravi Zinbryta'ga. Zinbryta-ravi katkestamist infektsioonide tõttu esines $< 1\%$.

Autoimmuunne hemolüütiline aneemia

Autoimmuunsest hemolüütilisest aneemiast teatati kliinilistes uuringutes $< 1\%$ -l Zinbryta'ga ravitud patsientidest.

Seedetrakti häired

Kliinilistes uuringutes teatati suuremast tõsise koliidi esinemissagedusest ($< 1\%$) Zinbryta-ravi saavatel patsientidel.

Lümfadenopaatia

Kliinilistes uuringutes suurendas Zinbryta lümfadenopaatia esinemissagedust; selle teket esines kogu raviperioodi jooksul. Lümfadenopaatia tõttu katkestas ravi < 1% Zinbryta-ravi saavatest patsientidest. Enamik lümfadenopaatiaga patsiente jätkas ravi Zinbryta'ga ja suurem osa juhtudest lahenes 3 kuu jooksul.

Immunogeensus

Uuringus DECIDE (vt lõik 5.1) kontrolliti patsiente ravimivastaste (beetadaklizumabi vastaste) antikehade suhtes 4. nädalal ja seejärel ligikaudu iga 3 kuu järel. Ravist tingitud ravimivastaseid antikehasid ja neutraliseerivaid antikehasid leiti vastavalt 19% (175/913) ja 8% (71/913) uuringupatsientidest. Enamasti oli vastusena ravile tekkivate ravimivastaste antikehade esinemine mööduv (12% [110/913]) ja ülejäänud väike osa reaktsioonidest (7% [65/913]) olid püsivad. Enamasti oli vastusena ravile tekkivate neutraliseerivate antikehade esinemine mööduv (6% [56/913]), kuid 2% patsientidest (15/913) olid reaktsioonid püsivad. Ravivastusena tekkinud ravimivastased antikehad ja neutraliseerivad antikehad esinesid ülekaalukalt esimese ravivaasta jooksul ja nende esinemissagedus vähenes Zinbryta-ravi jätkamisel.

Neutraliseerivate antikehadega patsientidel suurenes beetadaklizumabi kliirens keskmiselt 19% võrra (vt lõik 5.2). Ravimivastaste antikehade ja neutraliseerivate antikehade tekkimisel ei olnud selget seost kliinilise vastuse, kõrvaltoimete või beetadaklizumabi farmakodünaamilise profiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta on laekunud vähe teateid. > 300 mg subkutaansete ja > 400 mg intravenoosete annuste ohutust ei ole hinnatud. Kuni selle tasemeni on annuste talutavus hea ja puuduvad ägeda mürgistuse tunnused. Sellest tasemest suuremate annuste puhul esinevad kõrvaltoimed on eeldatavasti kooskõlas beetadaklizumabi ohutusprofiiliga *sclerosis multiplex*'i patsientidel.

Üleannustamise ravi

Üleannustamise korral vajab patsient arstiabi ja tuleb rakendada sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosuppressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC01

Toimemehhanism

Beetadaklizumab on inimesele omaseks muudetud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis seondub CD25-ga (IL-2R α) ja takistab IL-2 seondumist CD25-ga. Beetadaklizumab moduleerib IL-2 signalseerimist, takistades CD25-sõltuva kõrge afiinsusega IL-2 retseptori signalseerimist, mille tulemuseks on keskmise afiinsusega IL-2 retseptori kaudu signalseerimiseks saadaoleva IL-2 kõrge tase. Selle (beetadaklizumabi *sclerosis multiplex*'i ravitoimetega potentsiaalselt seotud) IL-2 tee modulatsiooni peamiseks mõjuteguriteks on aktiveeritud T-raku reaktsioonide valikuline antagonism ja immunoregulaatorse CD56^{bright} loomulike tapjarakkude (NK) ekspansioon, mis vähendab selektiivselt aktiveeritud T-rakkude hulka. Koos vähendavad need beetadaklizumabi immunomoduleerivad toimed eeldatavasti KNS patoloogiat *sclerosis multiplex*'i korral ja vähendavad seega ägenemiste sagedust ja puude progresseerumist.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes iga 4 nädala järel subkutaanselt manustatud 150 mg Zinbryta annuse farmakodünaamilised toimed vastasid moduleeritud IL-2 signaliseerimisele, mida näitas ringlevate T-rakkude CD25 sihtretseptorite kiire ja püsiv küllastus ning seerumi IL-2 kontsentratsiooni ligikaudu 2-kordne püsiv suurenemine. Lisaks täheldati 2 nädalat pärast esimese annuse manustamist CD56^{bright} NK-rakkude hulga suurenemist ja reguloorsete T-rakkude hulga vähenemist (määratletud kui CD4⁺CD127^{low}FoxP3⁺ T-rakud) koos CD56^{bright} NK-rakkude hulga püsiva 5-kordse suurenemisega algväärtusega võrreldes ning reguloorsete T-rakkude hulga ligikaudu 60% vähenemisega ravifaasis. Need tasemed taastusid algväärtuseni ligikaudu 20. kuni 24. nädalaks pärast viimase annuse manustamist. Zinbryta-ravi ajal püsisid immuunsüsteemi põhirühmade (T-, B- ja NK-rakkude) tasemed normi piires; võrreldes algväärtusega langesid lümfotsüütide, T- ja B-rakkude tasemed esimesel raviastal keskmiselt ≤ 10%. Lümfotsüütide koguarv taastus algväärtuseni ligikaudu 8 kuni 12 nädalat pärast viimase Zinbryta annuse (150 mg) manustamist. Lümfotsüütide koguarv < 0,8 x 10⁹ rakku/l ([kõrvaltoimete üldise terminoloogia kriteeriumid – CTCAE] 2. aste; vähemalt üks mõõtmine) esines uuringus SELECT 4%-l platseebo- ja 5%-l Zinbryta-ravi saavatest patsientidest ja uuringus DECIDE 9%-l (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooniga ja 8%-l Zinbryta'ga ravi saavatest patsientidest. NK-rakkude koguarv suurenes ligikaudu 1,5 korda, mis oli tingitud CD56^{bright} NK-rakkude muutustest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Zinbryta efektiivsus on tõestatud kahes uuringus (SELECT ja DECIDE) patsientidel, kellel oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev *sclerosis multiplex*. Uuring SELECT oli topeltpimendatud randomiseeritud platseebokontrolliga uuring, milles manustati 52 nädala jooksul üks kord iga 4 nädala järel kas Zinbryta 150 mg (n=208) või 300 mg (n=209) annus või platseebot (n=204). Uuring DECIDE oli topeltpimendatud randomiseeritud paralleelrühmadega aktiivse kontrolliga uuring, milles manustati Zinbryta 150 mg annus üks kord iga 4 nädala järel (n=919) või (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooni annus 30 mikrogrammi üks kord nädalas (n=922), minimaalselt 2 ja maksimaalselt 3 aasta jooksul (96 kuni 144 nädalat). Uuringu struktuur ja algandmed on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Uuringu SELECT ja uuringu DECIDE struktuur ja algandmed

Uuringu nimi	SELECT	DECIDE
Uuringu struktuur		
Ravi	52 nädalat	96 kuni 144 nädalat
Haiguslugu	Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva <i>sclerosis multiplex</i> 'iga patsiendid, kellel oli randomiseerimisele eelneval aastal vähemalt 1 ägenemine (kliiniline ja/või MRT) või kelle EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i>) skoor (puude raskusastme skoor) oli vahemikus 0 kuni 5,0. Uuringus DECIDE osalemise eeltingimuseks oli ka vähemalt 2 ägenemist (millest üks oli kliiniline ägenemine) eelneva 3 aasta jooksul	
Algandmed		
Keskmine vanus (aastates)	35,7	36,3
Keskmine haiguse kestus (aastates)	4,1	4,2

Keskmine ägenemiste arv uuringule eelnenud 12 kuu jooksul	1,4	1,6
Keskmine EDSS skoor	2,5	2,0
Patsientide protsentuaalne osakaal, kelle EDSS skoor oli $\geq 3,5$	36%	30%
≥ 1 Gd-kontrasteeruva koldega patsientide protsentuaalne osakaal (keskmise)	44% (1,8)	46% (2,1)
Patsientide protsentuaalne osakaal, kellel uuringule eelneva aasta jooksul esines ≥ 2 ägenemist	31%	46%
Haigust modifitseerivat ravi saanud patsientide protsentuaalne osakaal (%)	20%	41%

Uuringu SELECT tulemused on esitatud tabelis 4. Ravi Zinbryta annustega 150 mg iga 4 nädala järel vähendas platseeboga võrreldes oluliselt ägenemiste määra aasta lõikes ja ägenemiste ohtu. Lisaks esines statistiliselt märkimisväärne toime 24. nädalal kinnitatud puude progresseerumisele Zinbryta'ga ravitud patsientidel riskisuhtega 0,24 [95% CI: 0,09; 0,63]. 300 mg annus ei andnud 150 mg annusega võrreldes täiendavat kasu.

Tabel 4. Uuringu SELECT kliinilised ja MRT tulemused (52. nädalal)

	Platseebo	150 mg Zinbryta't	p-väärtus
Kliinilised tulemused			
Patsientide arv	196	201	
Ägenemiste määr aasta lõikes	0,458	0,211	
Suhtarv [95% CI]		0,461 [0,318; 0,668]	p<0,0001
Ägenemisteta patsientide protsentuaalne osakaal	64%	81%	
Riskitiheduste suhe* [95% CI]		0,45 [0,30; 0,67]	p<0,0001
Nende patsientide protsentuaalne osakaal, kellel kinnitati puude progresseerumist 24 nädala jooksul	11%	2,6%	
Riskitiheduste suhe [95% CI]		0,24 [0,09; 0,63]	p=0,0037
Nende patsientide protsentuaalne osakaal, kellel kinnitati puude progresseerumist 12 nädala jooksul	13%	6%	
Riskitiheduste suhe [95% CI]		0,43 [0,21; 0,88]	p=0,0211

MSIS-29 füüsilise skoori keskmine muutus	Halvenemine 3,0 punkti võrra	Paranemine 1,0 punkti võrra	p=0,0008
MRT tulemused[#]			
Uute või äsja suurenema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv	8,13	2,4	
Kahjustuste keskmine määr [95% CI]		0,30 [0,22; 0,40]	p<0,0001
Uute T1 Gd-kontrasteeruvate kollete keskmine arv 8. kuni 24. nädalal (igakuulistel MRT-skaneeringutel)	4,79	1,46	
Kahjustuste keskmine määr [95% CI]		0,31 [0,20; 0,48]	p<0,0001

* Ägenemiste riski riskisuhte vähenemine

MRT analüüsil kasutati iga tulemusnäitaja puhul hinnatavat andmekogu; T1 Gd-kontrasteeruvad kolded: MRT-intensiivne populatsioon

Tabelis 5 ja joonistel 1 ja 2 näidatakse uuringu DECIDE tulemusi. Zinbryta vähendas märkimisväärselt ägenemiste määra aasta lõikes ja ägenemiste riski võrreldes (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooniga ravitud patsientidega. Lisaks esines statistiliselt oluline toime 24. nädalal kinnitatud puude progresseerumisele Zinbryta'ga ravitud patsientidel riskisuhtega 0,73 [95% CI: 0,55; 0,98]. 96. nädalal esines Zinbryta rühmas uute ja äsja suurenema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete, uute T1 Gd-kontrasteeruvate kollete ja T1 hüperintensiivsete kollete keskmise arvu statistiliselt märkimisväärne vähenemine. Lisaks vähendas Zinbryta *sclerosis multiplex*'i füüsilise mõju kliiniliselt olulist halvenemist patsiendi enesehinnangu alusel (MSIS-29 füüsilise skoori $\geq 7,5$ -punktiline halvenemine 96. nädalal võrreldes algandmetega) võrreldes (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooniga.

Tabel 5. Uuringu DECIDE kliinilised ja MRT tulemused (96 kuni 144 nädalat) (Väärtused viitavad 96. nädala tulemustele, kui pole näidatud teisiti.)

	30 mikrogrammi (intramuskulaarset) beeta-1a-interferooni	150 mg Zinbryta't	p-väärtus
Kliinilised tulemused			
Patsientide arv	922	919	
Ägenemiste määr aasta lõikes*	0,393	0,216	
Suhtarv* [95% CI]		0,550 [0,469; 0,645]	p<0,0001
Ägenemisteta patsientide arv	59%	73%	
Riskitiheduste suhe# * [95% CI]		0,59 [0,50; 0,69]	p<0,0001
Nende patsientide protsentuaalne osakaal, kellel kinnitati puude progresseerumist 24. nädala jooksul	12%	9%	
Riskitiheduste suhe* [95% CI]		0,73 [0,55; 0,98]	p=0,03

Nende patsientide protsentuaalne osakaal, kellel kinnitati puude progresseerumist 12 nädala jooksul	14%	12%	
Riskitiheduste suhe* [95% CI]		0,84 [0,66; 1,07]	p=0,16
Nende patsientide protsentuaalne osakaal, kelle MSIS-29 füüsilise skoor halvenes kliiniliselt olulisel määral ($\geq 7,5$ punkti)	23%	19%	
Koefitsientide suhe [95% CI]		0,76 [0,60; 0,95]	p=0,018
MRT tulemused †			
Uute ja äsja suurenema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv	9,44	4,31	
Kahjustuste keskmine määr [95% CI]		0,46 [0,39; 0,53]	p<0,0001
Uute T1 Gd-kontrasteerivate kollete keskmine arv	1,0	0,4	
Koefitsientide suhe [95% CI]		0,25 [0,20; 0,32]	p<0,0001
Uute T1 hüpointensiivsete kollete keskmine arv	4,43	2,13	
Kahjustuste keskmine määr [95% CI]		0,48 [0,42; 0,55]	p<0,0001

* Määrad ja riski vähenemised/tulemusnäitajad arvutatakse kuni 144-nädalase raviperioodi jooksul.

Ägenemiste riski riskitiheduste suhe.

† MRT analüüsil kasutati iga tulemusnäitaja puhul hinnatavat andmekogu.

Uuringute SELECT ja DECIDE alagruppide analüüs näitas Zinbryta järjepidevat mõju võrreldes platseebo ja (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooniga kõikides demograafiliselt ja *sclerosis multiplex*'i haigusnähtude põhjal määratletud alarühmades. Uuringu DECIDE alarühmade analüüsis täheldati statistiliselt märkimisväärset vähenemist ägenemiste määras aasta lõikes ja uute või äsja suurenema hakanud hüperintensiivsete T2 kollete arvus võrreldes (intramuskulaarse) beeta-1a-interferooniga kõikides alarühmades (sugu, vanus, eelnev *sclerosis multiplex*'i haigust modifitseeriv ravi ja haiguse aktiivsus).

Ehkki toimet puude progresseerumisele täheldati peamiselt patsientidel, kellel ravieelne EDSS < 3,5, näidati tõestatud efektiivsust sekundaarselt progresseeruva ägenemistega SM-ga patsientidel, määratletuna ravieelse EDSS $\geq 3,5$ alusel ja vähemalt ühe näitaja alusel järgmisest kolmest näitajast: kinnitatud EDSS halvenemine 24. nädalal või $\geq 20\%$ vähenemine T25FW sooritusel (*Timed 25-foot Walk* – aeg, mille jooksul kõnnitakse vahemaa 25 jalga) või $\geq 20\%$ vähenemine 9-HPT (*9-Hole Peg Test* – 9 avasse torkamise test) sooritusel.

Efektiivsus väga aktiivse haigusega patsientidel

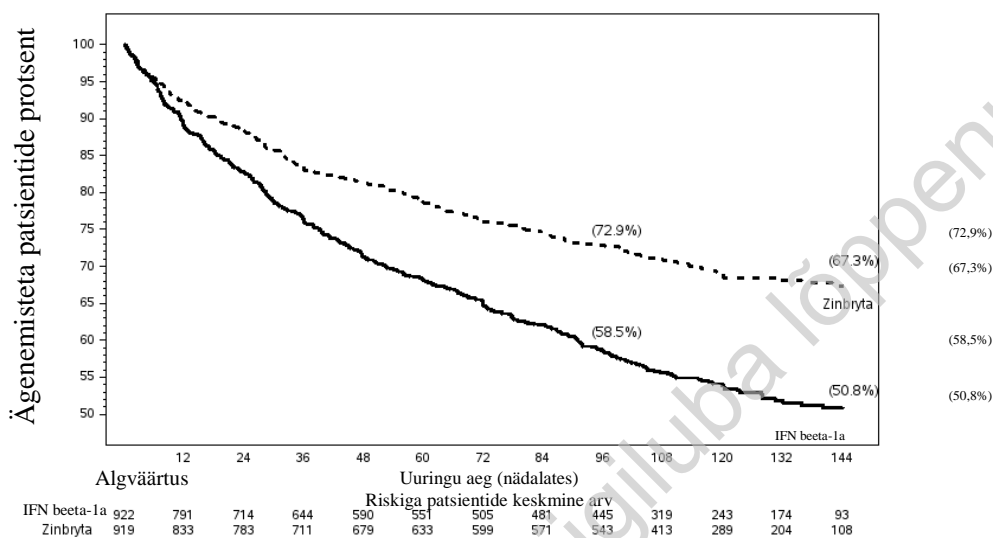
Väga aktiivne haigus määratleti järgmiselt.

- Patsiendil on 2 või enam ägenemist 1 aasta jooksul ja vähemalt 1 Gd-kontrasteeruv kolle aju MRT-l.
- Patsiendid, kes ei reageerinud eelnevale haigust modifitseeriva ravi täielikule ja piisavale kuurile (vähemalt 1 aasta jooksul), kellel esines vähemalt 1 raviaegne ägenemine eelnenud aastal ja vähemalt üheksa T2 hüperintensiivset kollet kraniaalsel MRT-l või vähemalt 1 Gd-

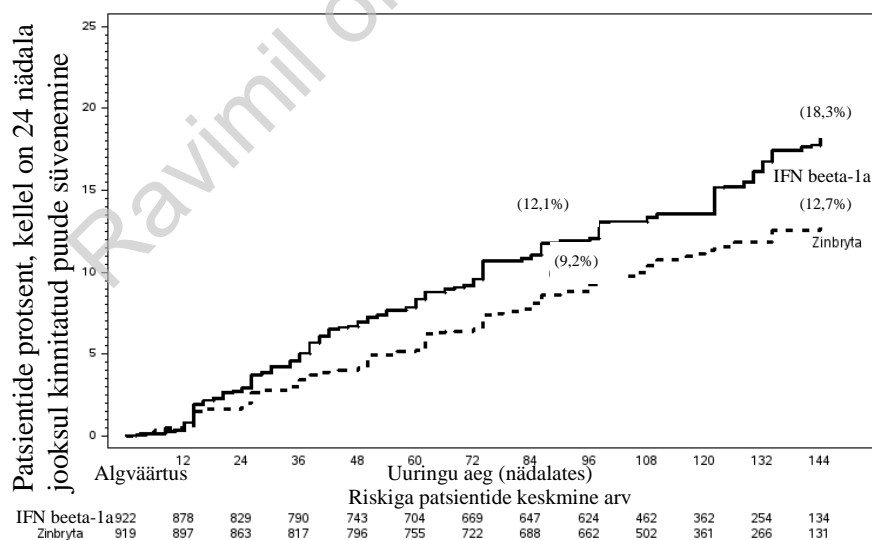
kontrasteeruv kolle või kelle ägenemiste määr möödunud aastal võrreldes sellele eelnenud 2 aastaga oli muutumatu või suurenes.

Uuringu DECIDE kliiniliste katseandmete alusel tõendati väga aktiivse haiguse alarühmas püsiv ravitoime. Võrreldes intramuskulaarse beeta-1a-interferooniga (n=440) põhjustas Zinbryta (n=404) vähenemist ägenemiste määras aasta lõikes (suhtarv 0,52 [95% CI: 0,42; 0,64], p<0,0001) uute ja äsja suurenema hakanud hüperintensiivsete T2 kollete arvus (kahjustuste keskmine määr 0,46 [95% CI: 0,37; 0,57], p<0,0001) ning 24 nädala jooksul kinnitatud puude progresseerumise määras (riski suhe 0,60 [95% CI: 0,40; 0,89], p=0,012).

Joonis 1: Ägenemisteta patsientide protsentuaalne osakaal (uuring DECIDE)



Joonis 2: 24 nädala jooksul kinnitatud puude progresseerumisega patsientide osakaal (uuring DECIDE)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Zinbryta'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta *sclerosis multiplex*'i ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Beetadaklizumabi farmakokineetilisi omadusi kirjeldab kõige paremini kahekambiline mudel esimese järgu kineetikaga imendumise ja eliminatsiooniga.

Imendumine

Pärast beetadaklizumabi subkutaanset manustamist oli keskmine aeg seerumi maksimaalse kontsentratsiooni (T_{max}) saabumiseni vahemikus 5 kuni 7 päeva. Subkutaanse ja intravenoosse annustamise uuringute läbilõikelise populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel oli subkutaanselt manustatud 150 mg beetadaklizumabi absoluutne biosaadavus ligikaudu 90%.

Jaotumine

Pärast 150 mg beetadaklizumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala tagant saabus beetadaklizumabi tasakaaluseisundi kontsentratsioon seerumis 4. annuse manustamise ajaks, kusjuures beetadaklizumabi kontsentratsioon kumuleerus ligikaudu 2,5-kordseks võrreldes ühekordse annusega. Tasakaaluseisundis oli beetadaklizumabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) 30 mikrogrammi/ml, minimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{min}) 15 mikrogrammi/ml ja seerumi kontsentratsioonikõvera alune pindala annustamisperioodi jooksul (AUC_{tau}) 640 mikrogrammi/ml * ööpäev (ligikaudsed keskmised väärtused), patsientidevahelise varieeruvusega (variatsioonikordaja %) ligikaudu 40%.

Uuringute läbilõikelise populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on 68 kg (hinnatud patsientide ligikaudne keskmine) kaaluva patsiendi puhul beetadaklizumabi tasakaaluseisundi jaotusruumala 6,34 l. See väike jaotusruumala näitab, et beetadaklizumab jõuab põhiliselt vaskulaarsesse ja interstitsiaalsesse ruumi.

Biotransformatsioon

Beetadaklizumabi täpset ainevahetusrada ei ole kirjeldatud. IgG1 monoklonaalse antikehana kataboliseerub beetadaklizumab eeldatavasti peptiidideks ja aminohapeteks samal viisil kui endogeenne IgG. Beetadaklizumab eeldatavasti ei metaboliseeru maksaensüümide (nt CYP isoensüümide) vahendusel (vt lõik 4.5).

Eritumine

IgG1 monoklonaalse antikehana ei eritu beetadaklizumab eeldatavasti neerude kaudu.

Uuringute läbilõikelise populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on beetadaklizumabi kliirens 0,212 l/päevas ja lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 21 päeva. Beetadaklizumabi kliirens patsientidel, kellel tekkisid neutraliseerivad antikehad, oli keskmiselt 19% kõrgem (vt lõik 4.8 „Immunogeensus“).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Kooskõlas üksikute uuringute tulemustega näitas uuringute läbilõikelise populatsiooni farmakokineetika analüüs, et beetadaklizumabi ekspositsioon on rohkem kui annusega proportsionaalne subkutaansete annuste vahemikus 50 mg kuni 100 mg ning annusega proportsionaalne subkutaansete annuste vahemikus 100 mg kuni 300 mg.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Uuritud raviskeemide puhul, kui beetadaklizumabi manustati *sclerosis multiplex*'i patsientidele subkutaanselt iga 4 nädala järel annustes 150 mg ja 300 mg, ei leitud selget seost beetadaklizumabi ekspositsiooni ja kliinilise efektiivsuse tulemusnäitajate (ägenemiste määr aasta lõikes, T2 kolded ja Gd-kontrasteeruvad kolded) või oluliste ohutuse tulemusnäitajate vahel (tõsine infektsiooniseisund, mõõdukad või rasked nahareaktsioonid ja ASAT/ALAT aktiivsuse tõus > 5 x ULN).

Patsientide erirühmad

Neeru-või maksakahjustus

Beetadaklizumabi farmakokineetika hindamiseks neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid tehtud. Beetadaklizumab ei eritu eeldatavasti neerude kaudu ja selle metabolism ei toimu maksaensüümide vahendusel (vt lõik 4.2).

Kaal

Uuringute läbilõikelise populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel oli kehakaalu osatähtsus beetadaklizumabi kliirensi patsientidevahelises varieeruvuses alla 40%. Uuringus DECIDE ei täheldatud *sclerosis multiplex*'iga patsientide alarühmas kaalukvartiilide vahel märkimisväärseid erinevusi ravimi kliinilises efektiivsuses ja ohutuses.

Vanus ja sugu

Uuringute läbilõikelise populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei mõjutanud beetadaklizumabi farmakokineetikat vanus (vahemik: 18 kuni 66 aastat; n=1670) ega sugu (n=567 meest ja 1103 naist).

Rass

Farmakokineetilisi erinevusi jaapani ja europiidset päritolu tervete vabatahtlike vahel ei täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised ohutusuurinud viidi läbi makaakidel beetadaklizumabi liigispetsiifilisuse tõttu – beetadaklizumab seondub ainult inimese või primaadi CD25-ga.

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusu uuringuid beetadaklizumabiga ei ole läbi viidud. Kahes ahvidega läbi viidud 9 kuud kestnud uuringus ei leitud preneoplastilisi ega neoplastilisi kudesid.

Mutagenees

Genotoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Reproduktsioonitoksilisus

Beetadaklizumab ei mõjutanud reproduktiivset võimekust emastel ja isastel makaakidel (emaste ja isaste makaakide AUC väärtused olid vastavalt 85 ja 100 korda kõrgemad kui ekspositsioon kliiniliste annuste kasutamisel). Puudus mõju loote arengule ja tõendeid teratogeensusu kohta ei leitud. Beetadaklizumab ei avaldanud mõju järglaste peri- ja postnataalsele arengule sünnist kuni 6. elukuuni. Nendes uuringutes jäid ekspositsioonid (AUC) vahemikku 55 kuni 140 korda üle kliiniliste annuste kasutamisel täheldatud ekspositsioonide. 11 imetaval ahvil 14-st leiti piimast beetadaklizumabi kontsentratsioonides, mis moodustasid emaslooma seerumikontsentratsioonidest < 0,122%; järglaskonnal ei tuvastatud mingeid kõrvaltoimeid.

Toksikoloogia

Kahes makaakidel läbi viidud 9 kuud kestnud uuringus manustati beetadaklizumabi subkutaanselt kaks korda nädalas annustes 10 mg/kg kuni 200 mg/kg.

Beetadaklizumabi korduval manustamisel kõikides annustes suurenes nahaleidude juhtude arv (võrreldes kontrollrühma loomadel täheldatuga). Need leiud (kuivad punased nahapinnast kõrgemad ja ebahütlase kujuga laigud nahal, mida kontrollrühma loomadel ei leitud, vastasid mikroskoopilisel uuringul akantoosile/hüperkeratoosile ja subakuutsele või kroonilisele põletikule) olid enamasti kerge või keskmise raskusastmega, ainult üks juht loeti raskeks.

Nende ahvide pea- ja seljaajus, kellele manustati ravimit annuses ≥ 35 mg/kg (AUC 27 korda suurem kui kliinilise annuse puhul), täheldati mikrogliia sõlmekeste esinemise annusest sõltuvat suurenemist võrreldes taustandmetega. Pärast 12-nädalast taastumisaega leiti tõendeid protsessi pöördumise kohta. Ahvidel ei suurenenud mikrogliia sõlmekeste esinemus ega raskusaste annustamise kestuse pikendamisel ning sellega ei kaasnenud närvikahjustusi ega neurokäitumuslikku mõju. Väikse osa

mikrogliaa sõlmekeste puhul leiti seos mikroverejooksudega, millel aga puudusid ahvide jaoks selged funktsionaalsed tagajärjed.

In vitro katseuringud näitavad, et mikrogliaa sõlmekeused ei ole tekkinud beetadaklizumabi otsese mõju toimel mikrogliaa rakkudele, vaid on tõenäoliselt tingitud IL-2 lokaalse biosaadavuse suurenemisest.

Mikrogliaa sõlmekeste kliiniline tähendus on teadmata, kuid ahvidel ei täheldatud mikroskoopiliste muutuste poolt põhjustatud kahjulikke neuroloogilisi toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumsuksinaat
Merevaikhape
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Zinbryta't võib hoida toatemperatuuril (kuni 30°C) originaalpakendis kuni 30 päeva.

Ärge asetage Zinbryta't pärast toatemperatuurini soojendamist tagasi külmkappi.

Kui Zinbryta on olnud külmkapist väljas kokku rohkem kui 30 päeva või kui te ei ole kindel, kui kaua Zinbryta on toatemperatuuril olnud, tuleb see ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Toatemperatuuril säilitamise kohta vt lisateavet lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist süstel kummikorgi ja termoplastist jäiga nõelakattega. Süstlis on 1 ml lahust. Süstli küljes on 29 G 12,7 mm nõel.

Pakendi suurused:

- Pakendis on üks 150 mg süstel.

- 3 kuu hulgpakend, mis sisaldab kolme 150 mg süstlit (3 karpi, igaüks 1 süstel).

Zinbryta süstel on vedruga pen-süstli sees, mida nimetatakse Zinbryta Peniks. Pen-süstli sees olev süstel on I tüüpi klaasist süstel kummikorgi ja termoplastist jäiga nõelakattega. Süstlis on 1 ml lahust. Süstli küljes on 29 G 12,7 mm nõel.

Pakendi suurused:

- Pakendis on üks 150 mg pen-süstel.

- 3 kuu hulgpakend, mis sisaldab kolme 150 mg pen-süstlit (3 karpi, igäühes 1 pen-süstel).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BIOGEN IDEC Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1107/001
EU/1/16/1107/002
EU/1/16/1107/003
EU/1/16/1107/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01. juuli 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. **BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. **HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. **MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. **RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Taani

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Arstidele mõeldud hepaatilise riskijuhtimise juhend, patsiendikaart ja kinnitusvorm

Enne Zinbryta turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima õppeprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas sidevahendid, jaotamise korra ja kõik muud programmi aspektid.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas EL liikmesriigis, kus Zinbryta't turustatakse, varustatakse kõik ravimit määravad arstid teabematerjaliga, mille eesmärgiks on tõsise (potentsiaalselt eluohtliku või surmaga lõppeva) maksakahjustuse riski vältimine ja/või minimeerimine ning patsientide teavitamine selliste juhtude prognoosimatusest. Teabematerjal koosneb järgmistest osadest:

- ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht;
- arstidele mõeldud hepaatilise riskijuhtimise juhend;
- patsiendikaart;
- kinnitusvorm.

Arstidele mõeldud hepaatilise riskijuhtimise juhend peab tervishoiutöötajaid teavitama järgnevast:

- prognoosimatu risk tõsise, potentsiaalselt surmaga lõppeva maksakahjustuse tekkeks, mis esineb igal ajal kogu ravi kestel ja mitmeid kuid pärast viimase annuse manustamist;
- ravim on vastunäidustatud kõigile olemasoleva maksahaiguse või maksakahjustusega patsientidele;
- soovitus mitte alustada ravi patsientidel, kellel on mõni autoimmuunhaigus (välja arvatud *sclerosis multiplex*);
- vajadus sõeltestida patsiente enne ravi alustamist B- ja C-hepatiidi suhtes ja soovitada positiivse HBV või HCV analüüsitulemusega patsientidel konsulteerida HBV ja HCV ravis kompetentse arstiga;
- soovitus mitte alustada Zinbryta-ravi patsientidel, kelle ALAT või ASAT tase on enne ravi ≥ 2 korda üle normi ülempiiri, ja katkestada ravi patsientidel, kelle ALAT või ASAT tase tõuseb > 3 korda üle normi ülempiiri;
- rõhutamine, kui tähtis on jälgida patsiendi maksafunktsiooni (ASAT, ALAT ja üldbilirubiini tasemed) vähemalt üks kord kuus (või kliinilise näidustuse korral sagedamini) võimalikult vahetult enne igakordset ravimi manustamist ja kuni 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist;
- juhised Zinbryta'ga ravi saavate ning võimalikule maksakahjustusele viitavate nähtude ja sümptomitega patsientide ravi juhtimiseks, sh ravi katkestamine, võimaliku lisaravi kaalumise ja koheselt suunamine maksahaiguste ravile spetsialiseerunud arsti konsultatsioonile;
- vajadus rakendada ettevaatust teiste maksatoksiliste ravimite samaaegsel kasutamisel;
- vajadus anda patsiendile patsiendikaart ja kinnituskaart, arutada nende sisu enne ravi alustamist Zinbryta'ga ning teavitada patsiente maksakahjustuse riskist, perioodilise jälgimise vajadusest ning maksahäirele viitavatest nähtudest ja sümptomitest.

Patsiendikaart peab vastama järgmistele nõuetele:

- vormistus peab võimaldama arstil anda teavet patsiendisõbralikult;
- peab teavitama patsienti prognoosimatust riskist potentsiaalselt surmaga lõppeva maksakahjustuse tekkeks, mis esineb igal ajal ravi kestel ja mitmeid kuid pärast ravi lõppu;
- peab teavitama patsienti vajadusest jälgida maksafunktsiooni ravi kestel ja 6 kuud pärast Zinbryta viimase annuse manustamist;
- peab selgitama patsiendile, kui tähtis on
 - üks kord kuus (või sagedamini, kui see on ravi ajal kliiniliselt näidustatud) teha maksafunktsiooni testid;
 - märgata nähtusid ja sümptomeid, mis viitavad võimalikule maksakahjustustusele, et ta oleks teadlik olukordadest, mil tuleb õigeaegselt arsti poole pöörduda.

Kinnitusvormi eesmärgiks on teavitada patsiente tõsise maksakahjustuse riskist. Kinnitusvorm peab sisaldama järgmisi osi:

- enne ravi (taas)alustamist tuleb kinnitada järgmist:
 - arst on patsiendiga rääkinud tõsise, potentsiaalselt surmaga lõppeva maksakahjustuse riskist, sellise reaktsiooni prognoosimatust iseloomust ning võimalikust vajadusest ravi vahetamiseks, kui ALAT või ASAT tase tõuseb > 3 korda üle normi ülempiiri;
 - patsient mõistab saadud ohuteavet;
 - kinnitusvormi koopia on üle antud;
 - patsiendikaart on üle antud;
- rõhutamine, kui tähtis on jälgida maksafunktsiooni vähemalt üks kord kuus (või kliinilise näidustuse korral sagedamini) võimalikult vahetult enne igakordset ravimi manustamist ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist;
- rõhutamine, kui tähtis on märgata nähtusid ja sümptomeid, mis võivad viidata maksakahjustusele, ning nendest mõne tekkimisel kohe arsti poole pöörduda;
- patsiendi isikuandmed, allkiri ja kuupäev;
- ravimi määranud arsti nimi, allkiri ja kuupäev.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluna lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zinbryta 150 mg süstelahus süstlis
Zinbryta 150 mg süstelahus pen-süstlis
daclizumabum beta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi 1 ml-s
Üks pen-süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi 1 ml-s

3. ABIAINED

Naatriumsuktsinaat, merevaikhape, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Avage siit

Rebige siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Toatemperatuuril (kuni 30°C) tohib hoida vaid 1 kord kuni 30 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi ravimit külmkappi tagasi panna.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1107/001
EU/1/16/1107/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zinbryta

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI KARP (sinise raamiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zinbryta 150 mg süstelahus süstlis
Zinbryta 150 mg süstelahus pen-süstlis
daclizumabum beta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi 1 ml-s
Üks pen-süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi 1 ml-s

3. ABIAINED

Naatriumsuktsinaat, merevaikhape, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Hulgipakend: 3 süstlit (3 üksikpakendit).

Hulgipakend: 3 pen-süstlit (3 üksikpakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Toatemperatuuril (kuni 30°C) tohib hoida vaid 1 kord kuni 30 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi ravimit külmpkapi tagasi panna.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire SL6 4AY
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1107/002
EU/1/16/1107/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zinbryta

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI SISEMINE PAKEND (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zinbryta 150 mg süstelahus süstlis
Zinbryta 150 mg süstelahus pen-süstlis
daclizumabum beta

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi 1 ml-s
Üks pen-süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi 1 ml-s

3. ABIAINED

Naatriumsuktsinaat, merevaikhape, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel. Kuulub hulgipakendisse, ei müüda eraldi.
1 pen-süstel. Kuulub hulgipakendisse, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Avage siit
Rebige siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

Toatemperatuuril (kuni 30°C) tohib hoida vaid 1 kord kuni 30 päeva. Pärast toatemperatuuril hoidmist ei tohi ravimit külmkappi tagasi panna.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1107/002
EU/1/16/1107/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zinbryta

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstli silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zinbryta 150 mg süstevedelik
daclizumabum beta
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Pen-süstli silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zinbryta 150 mg süstevedelik
daclizumabum beta
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zinbryta 150 mg süstelahus süstlis
Zinbryta 150 mg süstelahus pen-süstlis
beetadaklizumab (*daclizumabum beta*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Lisaks sellele infolehele annab teie arst teile patsiendikaardi. Sellel on oluline ohutusala teave, mida peate teadma enne Zinbryta'ga ravi alustamist ja ravi ajal.

- Hoidke infoleht ja patsiendikaart alles, et neid vajadusel uuesti lugeda. Kandke infolehte ja kaarti endaga kaasas ravi ajal ja 6 kuud pärast Zinbryta viimast annust, kuna kõrvaltoimeid võib ilmuda ka pärast ravi lõpetamist.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zinbryta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zinbryta kasutamist
3. Kuidas Zinbryta't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zinbryta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Juhised Zinbryta süstimiseks

1. Mis ravim on Zinbryta ja milleks seda kasutatakse

Zinbryta toimeaine on beetadaklizumab. Seda tüüpi ravimeid nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks.

Milleks Zinbryta't kasutatakse

Zinbryta't kasutatakse *sclerosis multiplex*'i ägenemiste ja remissioonidega kulgevate vormide ravimiseks täiskasvanutel, kelle haigus ei ole piisavalt hästi allunud vähemalt kahele *sclerosis multiplex*'i ravile ja kellele ei saa teha muud ravi.

Sclerosis multiplex'i korral põhjustab keha immuunsüsteemi põletikku, mis kahjustab kesknärvisüsteemi (sh pea- ja seljaaju) närve ümbritsevat kaitsekihti (seda nimetatakse müeliiniks). Müeliini kadumist nimetatakse demüelinisatsiooniks. See takistab närvide normaalset tööd.

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga inimestel esineb pidevalt sümptomite taastekkeid (ägenemisi), mille põhjuseks on häired närvide töös. Need sümptomid on patsienditi erinevad, kuid tavaliselt hõlmab see probleeme kõndimise, nägemise ja tasakaaluga.

Sümptomid võivad pärast ägenemise lõppu aja jooksul täielikult kaduda, mõned probleemid aga jäävad püsima ka ägenemiste vahepealsel ajal ja segavad igapäevategevustega hakkamasaamist.

Kuidas Zinbryta toimib

Zinbryta toimib nii, et ei lase keha immuunsüsteemil teie pea- ja seljaaju kahjustada. See võib teil aidata vähendada ägenemiste arvu ja aeglustada *sclerosis multiplex*'i tõttu puude väljakujunemist. Zinbryta-ravi võib aidata ära hoida haiguse süvenemist, kuid see ei ravi teid *sclerosis multiplex*'ist terveks. Arst otsustab, kas Zinbryta on teile õige ravim.

2. Mida on vaja teada enne Zinbryta kasutamist

Ärge kasutage Zinbryta't

- kui olete daklizumabi mis tahes vormi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on probleeme maksaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zinbryta kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil on lisaks *sclerosis multiplex*'ile mõni muu autoimmuunhaigus;
- kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid ja taimseid toidulisandeid. Arst hindab, kas teie võetavatel ravimitel või toidulisanditel võib olla kõrvaltoimeid maksale ja kas te tohite nende ravimite võtmist Zinbryta kasutamise ajal jätkata;
- kui teil on või on kunagi olnud **depressioon**;
- kui teil on **tõsine infektsioon**, nt kopsupõletik;
- kui teil on kunagi olnud **tuberkuloos** või elate piirkonnas, kus tuberkuloosi infektsioonid on levinud, võib teil olla suurem risk tuberkuloosi tekkeks. Teid testitakse tuberkuloosi suhtes enne Zinbryta'ga ravi alustamist ning jälgitakse ravi ajal.

Võimalikud probleemid maksaga

Zinbryta võib põhjustada tõsiseid probleeme maksaga, mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Tõsised maksaprobleemid võivad ilmneda varakult pärast ravi alustamist Zinbryta'ga, igal ajal ravi kestel ning mitmeid kuid pärast ravi lõppu. Isegi kui teil pole varem mingeid maksaprobleeme olnud, teeb teie arst vereanalüüsid, et kontrollida maksa tööd. Te vajate:

- **vereanalüüsi enne ravi alustamist**, et kontrollida maksa tööd ja seda, kas teil võib olla B- või C-hepatiit. Kui vereanalüüs näitab maksaprobleeme, otsustab arst, kas ravi Zinbryta'ga üldse alustada;
- ravi ajal **vereanalüüsi** vähemalt **üks kord kuus**, võimalikult vahetult enne igakordset Zinbryta annuse manustamist, ning kui arst peab vajalikuks, siis sagedamini;
- analüüside tegemist **kuni 6 kuud pärast ravi lõpetamist**. Kõrvaltoimeid võib esineda ka pärast ravi lõpetamist (tõsiste kõrvaltoimete kohta vt lõik 4).

On väga oluline, et te annaksite neid regulaarseid vereanalüüse. Kui te ei käi tegemas ettenähtud vereanalüüse, võib arst otsustada ravi Zinbryta'ga peatada.

Teile antakse lisateavet sisaldav patsiendikaart, kus selgitatakse, mille suhtes peab Zinbryta-ravi ajal tähelepanelik olema. Kandke seda kaarti endaga kaasas ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu. Alati, kui saate mis tahes ravi, isegi kui see pole seotud *sclerosis multiplex*'iga, näidake arstile, apteekrile või meditsiiniõele patsiendikaarti.

Pöörduge otsekohe oma arsti poole, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- ebaselge põhjusega iiveldus (süda on paha)
- oksendamine
- kõhuvalu
- suurenenud väsimus
- isutus
- teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks
- tume (tee värvi) uriin

Need sümptomid võivad viidata maksaprobleemidele. Kui teil tekib probleeme maksaga, võib teie *sclerosis multiplex*'i raviarst peatada ravi Zinbryta'ga ja suunata teid maksahaigustega tegeleva spetsialisti juurde (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Lapsed ja noorukid

Zinbryta't **ei tohi kasutada** alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. Zinbryta ohutus ja efektiivsus selles vanuserühmas ei ole teada.

Eakad

Zinbryta't on väga vähe uuritud inimestel, kes on vanemad kui 55-aastased. Kui olete üle 55-aastane, võib teie arst teile siiski Zinbryta't määrata.

Muud ravimid ja Zinbryta

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid ja taimseid toidulisandeid. Arst hindab, kas teie võetaval ravimil või toidulisanditel võib olla kõrvaltoimeid maksale ja kas te tohite nende ravimite võtmist Zinbryta kasutamise ajal jätkata.

Vaktsineerimised

Kui vajate vaktsineerimist, pidage nõu oma arstiga, kuna Zinbryta võib mõjutada vaktsiinide toimet. Hooajalised gripivaktsiinid (inaktiveeritud vaktsiinid), mida manustati Zinbryta-ravi saavatele patsientidele, olid tõhusad. Zinbryta mõju teistele vaktsiinidele (elusvaktsiinidele) ei ole aga teada.

Rasedus ja imetamine

Kuna Zinbryta kasutamise kohta raseduse ajal on vähe andmeid, tuleb võtta arvesse võimalikke riske lapsele ja kasu emale. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas Zinbryta eritub rinnapiima. Teie arst aitab otsustada, kas peate lõpetama imetamise või lõpetama Zinbryta kasutamise.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zinbryta ei mõjuta eeldatavasti autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Teie arst ütleb teile, kas teie haigus võimaldab teil ohutult autot juhtida ja masinatega töötada.

Zinbryta sisaldab väikeses koguses naatriumi

Zinbryta sisaldab 0,14 mmol naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“ ja seda võivad kasutada madala naatriumisaldusega dieedil olevad inimesed.

3. Kuidas Zinbryta't kasutada

Zinbryta't määrab teile arst, kes on kogenud *sclerosis multiplex*-i ravis.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus

Zinbryta annus on 150 mg üks kord kuus.

Püüdke süstida ennast iga kuu samal päeval, et seda oleks lihtsam meeles pidada. Näiteks süstige iga kuu esimesel päeval.

Samuti tehakse teile vereanalüüs maksa kontrollimiseks igal kuul võimalikult vahetult enne iga Zinbryta annuse manustamist ning kui arst peab vajalikuks, siis sagedamini. On väga tähtis, et te ei jätaks seda vereanalüüsi andmata. Püüdke selleks iga kuu planeerida kindel päev. Kui te arvate, et teil jää vereanalüüs tegemata, pöörduge oma arsti poole.

Iseendale ravimi süstimine

Zinbryta't süstitakse naha alla (subkutaanselt) reide, kõhtu või õlavarre tagaküljele. Üksikasjalikud juhised Zinbryta süstimiseks on antud lõigus 7 „Juhised Zinbryta süstimiseks“.

Teie arst või meditsiiniõde peab teile õpetama, kuidas ravimit endale süstida. Lugege ja järgige 7. lõigus antud nõuandeid.

Kui teil on probleeme süstli/pen-süstli käsitsemisega, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele. Nad saavad teid aidata.

Kui kaua Zinbryta't kasutada

Teie arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Zinbryta kasutamist jätkata. Ärge tehke selles muudatusi, välja arvatud juhul kui arst teile seda ütleb.

Kui arst on teile öelnud, et te katkestaksite ravimi kasutamise, siis ärge alustage ravimi kasutamist uuesti, välja arvatud juhul, kui arst teile seda soovitab. Kui teie *sclerosis multiplex* Zinbryta le ei allu, võib arst otsustada ravi Zinbryta'ga peatada.

Kui te kasutate Zinbryta't rohkem kui ette nähtud

Kui olete süstinud tavapärasest annusest rohkem ja märkate mis tahes kõrvaltoimeid või olete mures, rääkige sellest oma arsti või meditsiiniõega. Patsientidele on manustatud soovitatavast annusest kaks korda suuremaid annuseid, ilma et neil oleks tekkinud tõsiseid täiendavaid kõrvaltoimeid.

Kui te unustate Zinbryta't kasutada

Zinbryta't manustatakse üks kord kuus. Proovige valida konkreetne kuupäev, et oleks lihtsam süstimist meeles pidada.

- Kui unustate annuse manustamata ja sellest on möödunud vähem kui 2 nädalat, süstige annus niipea kui võimalik. Seejärel jätkake nagu tavaliselt, pidades kinni tavalisest süstimispäevast.
- Kui annuse unustamisest on möödunud rohkem kui 2 nädalat, siis jätke ununenud annus vahele ja süstige järgmine annus tavapärasel päeval.

Kummalgi juhul ärge tehke kahte süstet korraga, kui annus jäi manustamata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. **Ärge püüdke ise kõrvaltoimeid ravida**, vaid võtke ühendust oma arsti või meditsiiniõega. Mõnede kõrvaltoimete korral peab teie arst ravi katkestama ja suunama teid spetsialisti vastuvõtule.

Tõsised kõrvaltoimed:

Maksaprobleemid:

(Sage - võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- ebaselge põhjusega iiveldus (süda on paha)
- oksendamine
- kõhuvalu
- suurenenud väsimus
- isutus (anoreksia)
- teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks
- tume (tee värvi) uriin

(Aeg-ajalt - võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- raske maksapõletik, mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Need võivad olla tõsise maksaprobleemi nähud. Teie patsiendikaardil on rohkem teavet nende kõrvaltoimete kohta.

Nahareaktsioonid:

(Sage - võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- raske laialdane nahalööve.

Depressioon:

(Aeg-ajalt - võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- ebatavaline kurbus, lootusetus või endast halvasti mõtlemine
- ärrituvus, kergesti endast välja minemine
- närvilisus, ärevus
- mõtted enda vigastamisest või enesetapust

Kopsuinfektsioonid:

(Sage - võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- kopsuinfektsioon (nt kopsupõletik, bronhiit)

Madal punaste vereliblede arv (autoimmuunne hemolüütiline aneemia):

(Aeg-ajalt - võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kahvatus
- suurenenud väsimus
- tumedat värvi uriin
- õhupuudus
- teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks

Suurenenud väsimus, tumedat värvi uriin ja naha või silmavalgete kollaseks muutumine võivad olla ka maksaprobleemide sümptomid, vt ülalolevat lõiku maksaprobleemide kohta.

Käärsoolepõletik (koliit):

(Sage - võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- kõhulahtisus, mis ei möödu
- kõhuvalu
- palavik
- veri väljaheidetes

Kõhuvalu võib olla ka maksaprobleemide sümptom, vaadake eespool lõik maksaprobleemide kohta.

Teatud tüüpi valgete vereliblede (nimetatakse lümfotsüütideks) madal tase:

Zinbryta võib vähendada teie veres nende valgete vereliblede hulka, seetõttu peate te andma vereanalüüsi iga 3 kuu järel.

Tõsise kõrvaltoime tekkimisel **võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Muud kõrvaltoimed:

Väga sagedased kõrvaltoimed

(Võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- hingamisteede infektsioonid, nt köha ja nohu (ninaneelupõletik, ülemiste hingamisteede infektsioon)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus veres (kajastub vereanalüüsis)

Sagedased kõrvaltoimed

(Võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- gripp
- kurguvalu, tonsilliit (farüingiit, larüingiit)
- nohu (riniit)

- nahalööve, sh põletikuline, ärritatud, sügelev, kuiv või ketendav nahk (dermatiit, ekseem, psoriaas)
- nahainfektsioon (follikuliit, akne)
- valgete vereliblede arvu langus (kajastub vereanalüüsis)
- kehatemperatuuri tõus (palavik)
- põletikulised või suurenenud lümfisõlmed (lümfadenopaatia, lümfadeniit)
- kõhulahtisus
- muutused veres (aneemia), mis võivad põhjustada nõrkust

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(Võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- immuunsüsteemi häire, mis võib põhjustada kopsude, naha ja lümfisõlmede kahjustust (sarkoidoos)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Ärge püüdke kõrvaltoimeid ise ravida. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zinbryta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

- Hoidke Zinbryta süstlit/**pen-süstlit** originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoidke pakend suletuna, kuni peate võtma uue süstli/**pen-süstli**.
- Hoida külmkapis (2°...8°C).
 - Mitte lasta külmuda. Kui Zinbryta on kogemata külmunud, siis visake see minema.
- Külmkapi puudumisel saab Zinbryta süstleid/**pen-süstleid** säilitada toatemperatuuril (kuni 30°C) originaalpakendis kuni 30 päeva.
 - Veenduge, et Zinbryta ei ole olnud külmkapist väljas rohkem kui 30 päeva.
 - Kui Zinbryta on väljaspool külmkappi olnud kokku rohkem kui 30 päeva või kui te ei ole kindel, kui kaua Zinbryta on toatemperatuuril olnud, visake süstel/**pen-süstel** ära (vt lõik 7 „Juhised Zinbryta süstimiseks”).
- Ärge pange Zinbryta't tagasi külmkappi, kui see on juba soojenenud toatemperatuurini.

Lisateave

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et:

- süstel/**pen-süstel** on mõranenud või katki;
- lahus on hägune või selles on hõljuvaid osakesi;
- lahus on muud värvi, mitte värvitu kuni kergelt kollakas;
- **pen-süstel** on maha kukkunud või nähtavalt rikutud.

Hävitamine

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zinbryta sisaldab

Toimeaine on beetadaklizumab.

Üks süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi 1 ml süstelahuses.

Üks pen-süstel sisaldab 150 mg beetadaklizumabi 1 ml süstelahuses.

Teised koostisosad on naatriumsuksinaat, merevaikhape, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, süstevesi (vt lõik 2 „Zinbryta sisaldab väikeses koguses naatriumi“).

Kuidas Zinbryta välja näeb ja pakendi sisu

Zinbryta on värvitu kuni kergelt kollakas ja selge kuni veiklevalahustatav süstlis/pen-süstlis.

Pakendi suurused: Iga pakend sisaldab klaasist süstlit/pen-süstlit, mille küljes on nõel. Süstel/pen-süstel on süstimiseks valmis. Samuti on saadaval hulgi pakendid kolme pakendiga, igatüüpi üks süstel/pen-süstel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Biogen Idec Ltd.
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ühendkuningriik

Tootja

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
Hillerød
DK-3400
Taani

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.
☎ +32 2 219 12 18

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
☎ +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА
☎ +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
☎ +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
☎ +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
☎ +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
☎ +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited
☎ +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
☎ +49 (0) 89 99 6170

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
☎ +372 617 7410

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
☎ +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
☎ + 34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
☎ +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
☎ +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
☎ +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
☎ +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
☎ +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
☎ +357 22 769946

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
☎ +371 678 93561

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
☎ +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
☎ +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
☎ +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o. o.
☎ +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
☎ +351 21 318 8450

România

Johnson & Johnson Romania S.R.L.
☎ +40 21 207 18 00

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
☎ +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
☎ +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
☎ +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
☎ +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
☎ +44 (0) 1628 50 1000

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Juhised lehe pöördel ➔

7. Juhised Zinbryta süstimiseks

Kuidas Zinbryta't süstida

Lugege juhiseid enne Zinbryta kasutamist ja iga kord, kui saate uue retsepti, sest seal võib olla uut teavet. See teave ei asenda vestlust arsti või meditsiiniõega teie meditsiinilise seisundi või ravi teemal.

Märkus.

- **Enne Zinbryta süstli esmakordset kasutamist** peab teie arst või meditsiiniõde näitama teile või teie hooldajale, kuidas Zinbryta süstlit ette valmistada ja sellega süstida.
- ▲ **Ärge** kasutage rohkem kui ühte süstlit ühe kuu jooksul.
- Zinbryta süstel on ette nähtud ainult ravimi süstimiseks naha alla (subkutaanselt).
- **Iga Zinbryta süstlit saab kasutada ainult üks kord. Ärge** andke Zinbryta süstlit kellelegi teisele.

Zinbryta süstimiseks vajalikud tarvikud

- Zinbryta süstel



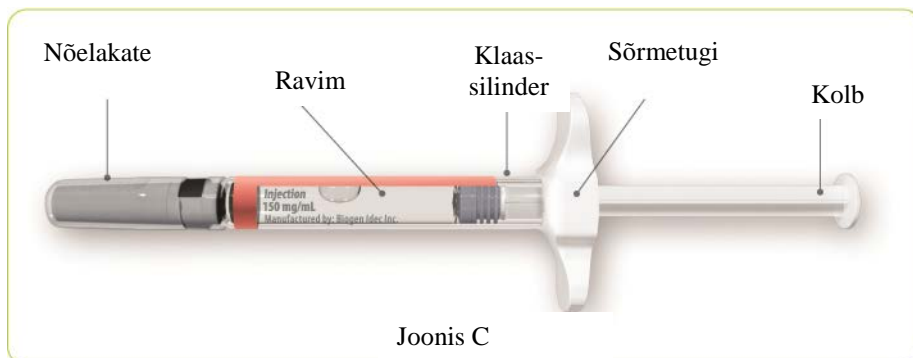
Muud tarvikud, mida pakendis ei ole (vt joonis B):

- alkoholiga immutatud lapp
- marlilapp
- plaaster

Küsi oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt juhiseid süstlite äraviskamise kohta.



Zinbryta süstli osad (vt joonis C)



Süste ettevalmistus

Märkus.

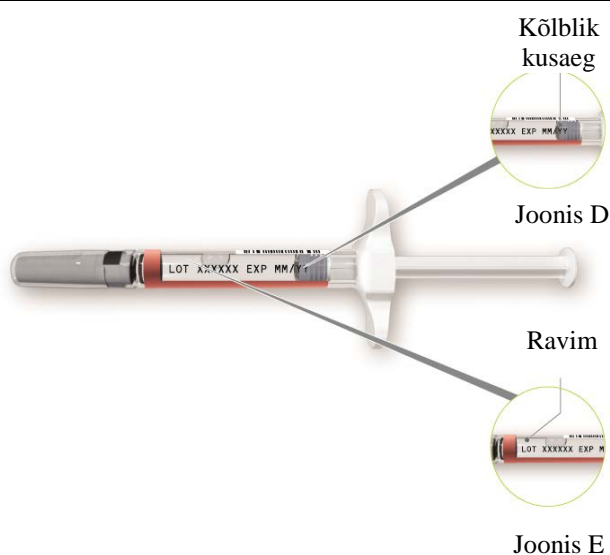
- **Enne süste ettevalmistamist võtke süstel külmkapist välja ja laske sellel soojeneda toatemperatuurini. Selleks kulub ligikaudu 30 minutit.**
 - ▲ **Ärge** kasutage Zinbryta süstli soojendamiseks väliseid soojusallikaid nagu kuum vesi.
- Ärge võtke sõrmetuge süstli küljes ära, sest selle abil on süstlit parem käes hoida.

1. samm: Pange valmist tarvikud ja peske käed

- Kasutage tööpinnana hästivalgustatud puhas lamedat pinda, näiteks lauda. Pange valmis kõik süstimiseks vajalikud tarvikud.
- Peske käed seebi ja veega.

2. samm: Kontrollige Zinbryta süstlit

- Kontrollige Zinbryta süstlile märgitud kõlblikkusaega (vt joonis D).
 - ▲ **Ärge** kasutage Zinbryta süstlit pärast kõlblikkusaja lõppu.
- Veenduge, et vedelik Zinbryta süstlis oleks värvitu või kergelt kollakas (vt joonis E).
 - ▲ **Ärge** kasutage Zinbryta süstlit, kui vedelik on hägune või selles on hõljuvaid osakesi.
 - Zinbryta lahuses võite näha õhumulle. See on normaalne, mulle ei pea enne süstimist väljutama.



Süstimine

3. samm: Valige välja ja puhastage süstekoht

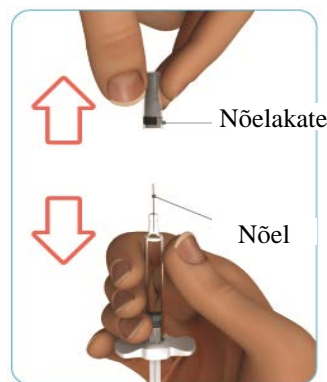
- Zinbryta süstel on ette nähtud subkutaanselt süstimiseks (süstimine naha alla).
- Zinbryta süstli abil süstitakse ravimit kõhtu, reide või õlavarre tagaküljele (vt joonis F).
- ▲ **Ärge** süstige nabasse.
- ▲ **Ärge** süstige kehapiirkonda, kus nahk on ärritatud, õrn, punetav, muljutud, tätoveeritud, põletikuline või armistunud.
- Valige süstekoht ja puhastage nahk alkoholilapiga.
- Laske süstekohal enne annuse süstimist ise ära kuivada.
- ▲ **Ärge** puudutage seda piirkonda kätega ega puhuge sellele enne süste tegemist.



Joonis F

4. samm: Tõmmake nõelakate kindla liigutusega ära

- Hoidke süstlit ühe käega klaastorst. Jälgige, et te ei vajutaks selle käega sõrmetoele. Teise käega haarake kindlalt nõelakattest ja tõmmake see otse nõelalt ära (vt joonis G).
- ▲ **Olge ettevaatlik** nõelakatte eemaldamisel, et te ei vigastaks ennast nõelaga.
- ▲ **Ärge** puudutage nõela.
- ▲ **Ettevaatust - ärge** pange Zinbryta süstlile uuesti korki peale: võite end kogemata nõelaga vigastada.



Joonis G

5. samm: Võtke süstekoha nahk õrnalt sõrmede vahele

- Haarake pöidla ja nimetissõrmega süstekohta ümbritsevast puhastatud nahast, nii et tekib kerge kumerus. (Vt joonis H.)



Joonis H

6. samm: Süstige ravim

- Hoidke Zinbryta süstlit süstekoha suhtes 45...90° nurga all (vt joonis I). Suruge nõel kiire liigutusega otse nahavoldi sisse, kuni nõel on täielikult naha sees. (Vt joonis I.)
- Kui nõel on sees, laske käega nahast lahti.
- ▲ **Ärge** tõmmake kolbi tagasi.

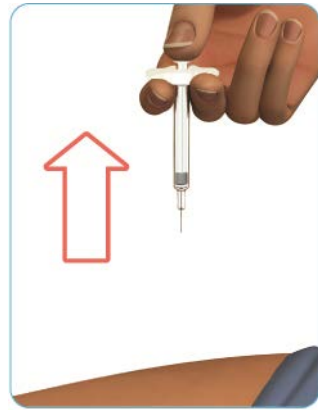


Joonis I

- Vajutage kolb aeglaselt täiesti alla, kuni süstal on tühi. (Vt joonis J.)
- ▲ **Ärge** tõmmake Zinbryta süstlit süstimiskohast välja enne, kui olete kolvi lõpuni alla surunud.



Joonis J

7. samm: Tõmmake süstel süstekohast välja	
<ul style="list-style-type: none"> • Tõmmake nõel otse välja. (Vt joonis K.) ▲ Ettevaatust - ärge pange Zinbryta süstlile uuesti korki peale: võite end kogemata nõelaga vigastada. ▲ Ärge kasutage Zinbryta süstlit uuesti. 	 <p>Joonis K</p>
Pärast süstimist	
8. samm: Visake kasutatud Zinbryta süstel minema	
<ul style="list-style-type: none"> • Küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, milline on õige viis kasutatud süstli äraviskamiseks. 	
9. samm: Süstekoha hooldamine	
<ul style="list-style-type: none"> • Vajaduse korral kasutage süstekohas marilappi või plaastrit. 	

Üldised hoiatused

- ▲ **Ärge** kasutage Zinbryta süstlit uuesti.
- ▲ **Ärge** jagage Zinbryta süstlit teiste inimestega.
- **Hoidke Zinbryta süstlit ja kõiki ravimeid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

Säilitamine

- Soovitatav hoiukoht on suletud originaalpakendis, reguleeritava temperatuuriga külmkapis 2°...8°C, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel tohib Zinbryta't hoida ka kuni 30 päeva suletud originaalkarbis väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30°C.
- ▲ **Ärge** pange Zinbryta süstlit tagasi külmkappi pärast selle toatemperatuurini soojendamist.
- ▲ **Ärge** laske külmuda ega hoidke kõrgel temperatuuril.

7. Juhised Zinbryta süstimiseks

▲ **Ettevaatust! Ärge eemaldage korki, kuni olete süstimiseks valmis.**

Lugege juhiseid enne Zinbryta kasutamist ja iga kord, kui saate uue retsepti, sest seal võib olla uut teavet. See teave ei asenda vestlust arsti või meditsiiniõega teie meditsiinilise seisundi või ravi teemal.

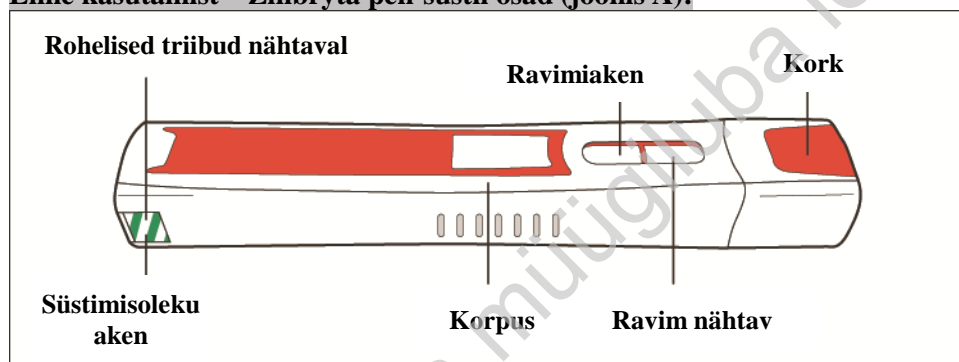
Märkus.

- **Enne pen-süstli esmakordset kasutamist** peab teie arst või meditsiiniõde näitama teile või teie hooldajale, kuidas pen-süstlit ette valmistada ja sellega süstida.
 - Pen-süstel on ette nähtud ainult süstimiseks naha alla (subkutaanselt).
 - Iga pen-süstlit võib kasutada ainult üks kord.
 - **Ärge jagage** pen-süstlit kellegi teisega, et vältida neile nakkuse üleandmist või neilt nakkuse saamist.
- ▲ **Ärge kasutage rohkem kui ühte** pen-süstlit ühe kuu jooksul.
- ▲ **Ärge kasutage** pen-süstlit, kui see on **maha kukkunud või nähtavalt rikutud.**

Zinbryta pen-süstliga süstimiseks vajalikud tarvikud:

- 1 Zinbryta 150 mg pen-süstel (vt joonis A)

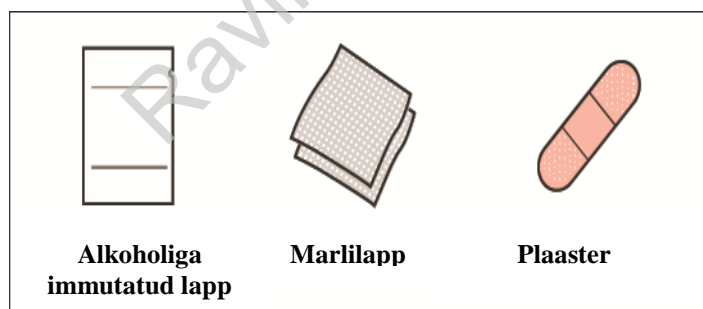
Enne kasutamist – Zinbryta pen-süstli osad (joonis A):



Joonis A

▲ **Ettevaatust! Ärge eemaldage korki, kuni olete süstimiseks valmis.** Kui korki eemaldate, ei tohi seda enam tagasi panna. Korgi tagasipanemisel pen-süstel lukustub.

Muud tarvikud, mida pakendis ei ole (vt joonis B):



Joonis B

Süste ettevalmistus

1. samm. Võtke pen-süstel külmkapist välja

a. Võtke pen-süstel 30 minutit enne süstimist külmkapis olevast karbist välja, et see soojeneks toatemperatuurini.

▲ **Ärge** kasutage pen-süstli soojendamiseks väliseid soojusallikaid nagu kuum vesi.

2. samm. Pange valmis tarvikud ja peske käed

a. Leidke hästivalgustatud puhas, lame pind, nt laud, ja pange valmis kõik süstimiseks vajalikud tarvikud.

b. Peske käed seebi ja veega.

3. samm. Kontrollige Zinbryta pen-süstlit (joonis C)

a. Kontrollige süstimisoleku akent. Peaksite nägema rohelist triipe.

b. Kontrollige kõlblikkusaega.

c. Kontrollige ravimiakent ja veenduge, et Zinbryta lahus oleks värvitu või kergelt kollakas.

▲ **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui:

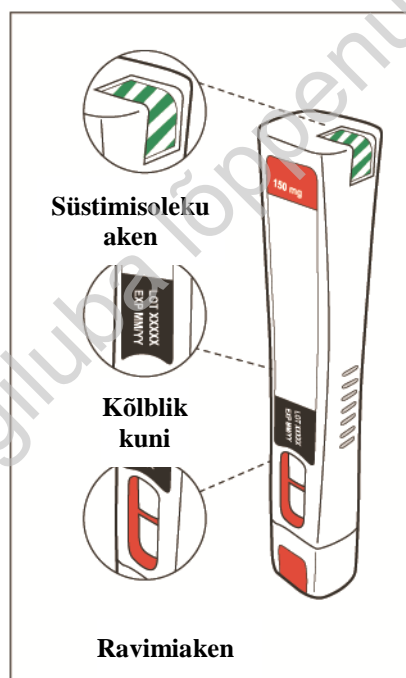
- **te ei näe rohelist triipe** süstimisoleku aknas;

- **see on aegunud;**

- **vedelik on hägune või sisaldab hõljuvaid osakesi.**

Märkus. Ravimiaknas võib näha õhumulle. See on normaalne ega mõjuta teie ravimi annust.

▲ **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui see on **maha kukkunud või nähtavalt rikutud.**



Joonis C

4. samm. Valige välja ja puhastage süstekoht

a. Valige reie, kõhu või õlavarre tagakülje piirkonnas süstekoht (vt esiletõstetud piirkondi joonisel D).

- Kui mõnda piirkonda on liiga raske ulatuda, paluge abi hooldajalt, kes on koolitatud teid aitama.

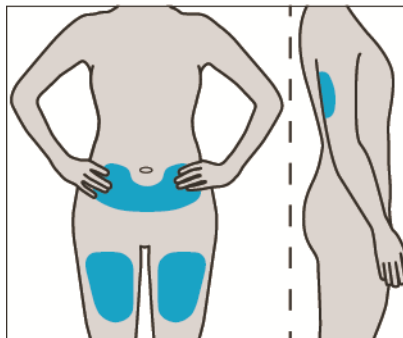
▲ **Ärge** süstige kehapiirkonda, kus **nahk on ärritatud, punetav, muljutud, tätoveeritud, põletikuline või armistunud.**

▲ **Ärge** süstige otse **nabasse.**

b. Puhastage nahk alkoholilapiga.

▲ **Märkus.** **Ärge puudutage** seda piirkonda **ega puhuge** sellele enne süste tegemist.

c. Laske süstekohal enne annuse süstimist ise ära kuivada.

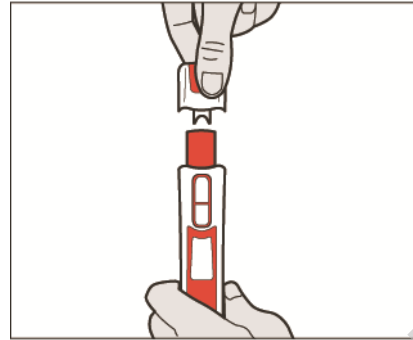


Joonis D

Süstimine

5. samm. Eemaldage Zinbryta pen-süstli kork

- Tõmmake süstlilt kork otse ära ja tõstke see eest ära (vt joonis E). Teie pen-süstel on nüüd süstimiseks valmis.
- ▲ **Hoiatus! Ärge puudutage, puhastage ega liigutage nõelakatet.** Võite end nõelaga vigastada või pen-süstel võib lukustuda.
- ▲ **Ärge pange pen-süstlile uuesti korki peale.** Sel juhul võib pen-süstel lukustuda.

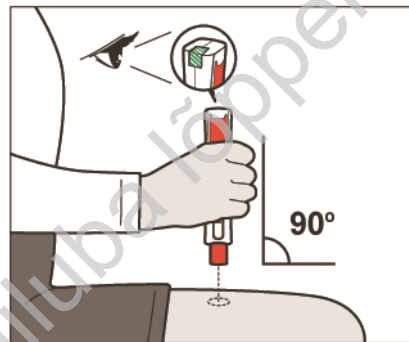


Joonis E

6. samm. Süstige

- a. Hoidke pen-süstlit süstekoha kohal. Veenduge, et süstimisoleku aknas on näha rohelised triibud (vt joonis F).
- Hoidke pen-süstlit süstekoha suhtes 90° nurga all.

Märkus. Ärge toetage pen-süstlit süstekohale enne, kui olete süstimiseks valmis. Sellega võite tahtmatult põhjustada pen-süstli lukustumise.



Joonis F

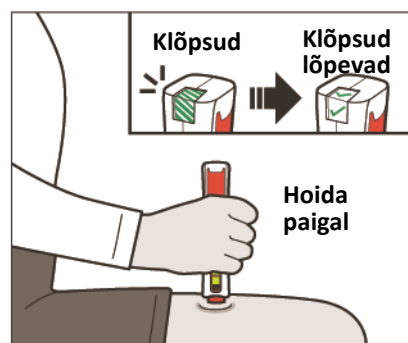
- b. Vajutage pen-süstel kindlalt süstimiskohale ja hoidke seda seal paigal. Kuulete klõpsumiste algust. See tähendab, et toimub süstimine (vt joonis G).



Joonis G

c. Hoidke endiselt pen-süstlit kindlalt süstekohal paigal, kuni klõpsumine lõpeb (vt joonis H).

▲ **Ärge tõstke** pen-süstlit süstekohalt üles enne, kui klõpsumine on lõppenud ja süstimisoleku aknasse on ilmunud rohelised linnukesed.



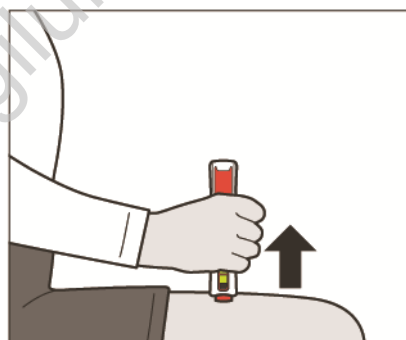
Joonis H

▲ **Hoiatus! Kui te ei kuule klõpsuvaid helisid või ei näe rohelisi linnukesi** süstimisoleku aknas pärast süstimise proovimist, võis pen-süstel lukustuda ja te võisite süsti mitte saada. Sel juhul võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

7. samm. Eemaldage Zinbryta pen-süstel süstekohalt

a. Kui klõpsumine on lõppenud, tõstke pen-süstel süstekohalt ära. Nõelakate liigub piisavalt palju välja, et katta nõel, ja lukustub (vt joonis I).

- Kui näete süstekohal verd, pühkige see marlilapiga ära ja asetage peale klepside või plaaster.



Joonis I

8. samm. Veenduge, et saite Zinbryta täieliku annuse (vt joonis J).

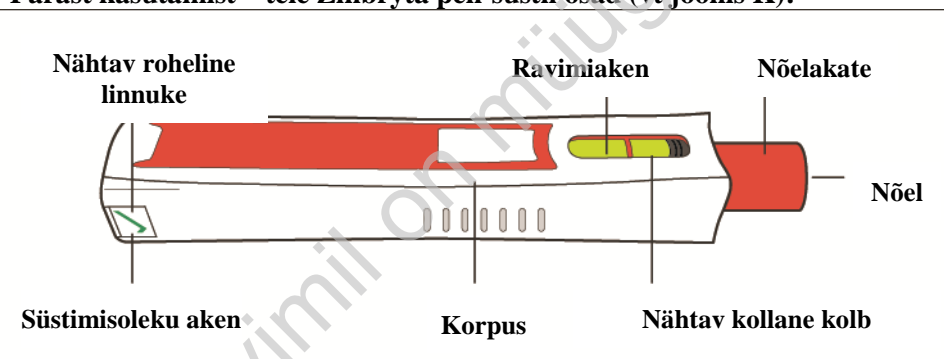
- Kontrollige süstimisoleku akent. Peaksite nägema rohelist linnukest.
- Kontrollige ravimiakent. Peaksite nägema kollast kolbi.



Joonis J

Pärast süstimist

Pärast kasutamist – teie Zinbryta pen-süstli osad (vt joonis K):



Joonis K

Märkus. Pärast pen-süstli eemaldamist süstekohalt nõelakate lukustub, et vältida nõelast põhjustatud vigastusi. **Ärge pange pen-süstlile korki uuesti peale.**

9. samm. Kasutatud Zinbryta pen-süstlite äraviskamine

- Küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, milline on õige viis kasutatud pen-süstli äraviskamiseks.
- ▲ Ärge pange pen-süstlile korki uuesti peale.**

10. samm. Süstekoha hooldamine

- Vajaduse korral kasutage süstekohas marlilappi või plaastrit.

Säilitamine

- Soovitav hoiukoht on suletud originaalpakendis, reguleeritava temperatuuriga külmkapis 2°...8°C, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel tohib Zinbryta't hoida ka kuni 30 päeva suletud originaalkarbis väljaspool külmkapi temperatuuril kuni 30°C.
- ▲ Ärge pange Zinbryta pen-süstlit tagasi külmkappi pärast selle toatemperatuurini soojendamist.
- ▲ Ärge laske külmuda ega hoidke kõrgel temperatuuril.
- Hoidke Zinbryta pen-süstlit ja kõiki ravimeid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ravimil on müügiluba lõppenud

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet beetadaklizumabi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Sarkoidoos

Kumulatiivselt on kliinilistes uuringutes teatatud kaheteistkümnest tervishoiutöötajate poolt kinnitatud sarkoidoosi juhust. Ühegi puhul neist juhtudest ei teatatud riskiteguritest ega alternatiivsest etioloogiast. Sarkoidoosi tekkimise seos beetadaklizumabi kasutamisega on usutav beetadaklizumabi immunomoduleerivate toimete tõttu ja beetadaklizumabi kaasatuse tõttu teiste immuunvahendatud nähtude tekkimisel. Beetadaklizumabi ja sarkoidoosi vahelist põhjuslikku seost on hinnatud võimalikuks.

Koliit

Kõnealuse ohutusaruande perioodil teatati neljast uuest tervishoiutöötajate poolt kinnitatud tõsisest koliidi juhust. Kumulatiivselt on kliinilistes uuringutes registreeritud 24 koliidi juhtu. Koliidi tekkimise seos beetadaklizumabi kasutamisega on usutav beetadaklizumabi immunomoduleerivate toimete tõttu ja beetadaklizumabi kaasatuse tõttu teiste immuunvahendatud nähtude tekkimisel. Beetadaklizumabi ja koliidi vaheline põhjuslik seos on võimalik. Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 lisatakse kõrvaltoimena sarkoidoos esinemissagedusega „aeg-ajalt“ ja koliit esinemissagedusega „sage“.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Beetadaklizumabi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et beetadaklizumabi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.